

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- ✓ • BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-107566

(43) 公開日 平成6年(1994)4月19日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 B 61/00	E	7419-4H		
A 6 1 K 9/00	X	7329-4C		
C 3 0 B 29/54		7821-4G		
// A 6 1 K 31/60		9360-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平4-83349

(22) 出願日 平成4年(1992)3月5日

(71) 出願人 000228590

日本ケミファ株式会社

東京都千代田区岩本町2丁目2番3号

(72) 発明者 真崎 規夫

京都府京都市伏見区納所町547-15

(72) 発明者 町田 勝之輔

滋賀県大津市竜が丘2-1-308

(72) 発明者 近藤 誠次

埼玉県北埼玉郡大利根町旗井10-41

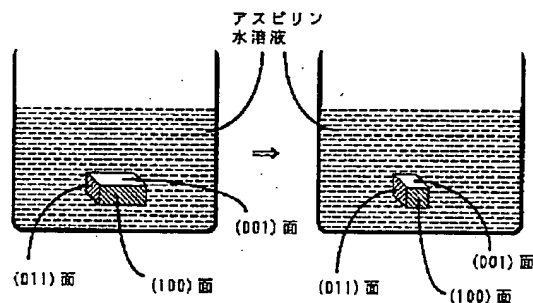
(74) 代理人 弁理士 柳川 泰男

(54) 【発明の名称】 溶解速度の向上した結晶の製造方法

(57) 【要約】

【目的】 溶解速度の向上した結晶を容易に製造する方法を提供し、特に難溶性薬物の結晶の溶解速度を高め、溶解性の高い薬物結晶に変える方法を提供する。

【構成】 結晶面によって溶解度および溶解速度のそれぞれに差異があり、かつ相対的に高い溶解度を有する結晶面が、相対的に高い溶解速度を有する結晶面と一致する物質の結晶を、一の結晶面の溶解度と他の一の結晶面の溶解度との間の濃度に調整した当該物質の溶液内に置き、これにより、その高い溶解度を示す結晶面の優先的な溶解を実現させて、その結晶面の全結晶表面積に対する割合を高めることにより、全結晶表面積に対する溶解速度の高い結晶面の割合を増加させる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 結晶面によって溶解度および溶解速度のそれぞれに差異があり、かつ相対的に高い溶解度を有する結晶面が、相対的に高い溶解速度を有する結晶面と一致する物質の結晶を、一の結晶面の溶解度と他の一の結晶面の溶解度との間の濃度に調整した当該物質の溶液内に置き、これにより、その高い溶解度を示す結晶面の優先的な溶解を実現させて、その結晶面の全結晶表面積に対する割合を高めることにより、全結晶表面積に対する溶解速度の高い結晶面の割合を増加させることを特徴とする溶解速度の向上した結晶の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、溶解速度の向上した結晶の製造方法に関する。本発明は、特に難溶性を示す生理的活性物質の結晶の溶解速度を高める方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 薬物などの生理的活性物質の消化管吸収に影響を及ぼす諸因子の中で最も重要な因子のひとつとして、その薬物の溶解速度を挙げることができる。すなわち、消化管吸収を高めるために、その薬物の溶解速度を向上させる技術が利用されている。特に、難溶性の薬物、たとえば、アスピリン（アセチルサリチル酸）、ニフェジピン、ニカルジピン、ジアゼパム、フロセミド、ジギトキシン、インドメタシン、フェニトイン、テストステロン、シンナリジンなどについては、その消化管吸収の速度を高めるために溶解速度を高めるための工夫がなされている。

【0003】 薬物の溶解速度を向上させる技術としては、ピンミルやゼットミルなどの微粉碎装置を用いて薬物の粒子を微粉碎し、その薬物粒子の表面積を大きくする方法が知られている。しかし、この方法では薬物の嵩が増加するため、後の工程で取り扱いがむずかしくなる等の欠点がある。また、薬物を一旦、有機溶媒などの適当な溶媒に溶解した溶液とし、この溶液で不活性な担体粒子を被覆することにより、その薬物を担体粒子の表面に吸着させる方法も知られているが、薬剤の体積当りの活性が不充分になりやすく、また担体粒子からの残存溶媒の除去などに問題があり、工業的な方法としては不利となる。あるいは、薬物を準安定形または非晶質の状態*40

*に変化させて溶解性を高める方法も知られているが、準安定形の結晶は、保存中に溶解性の低い安定形に変化しやすい場合が多く、その準安定形を維持するのがむずかしいとの問題があり、また非晶質に変えるためには、薬物に熱を加えるか、溶媒で処理する方法が利用されるが、その処理の過程で薬物の薬効が低下しやすいとの問題があり、また処理コストが高くなるなどの問題もある。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の課題は、溶解速度の向上した結晶を容易に製造する方法を提供することにある。本発明は、特に難溶性薬物の結晶の溶解速度を高め、溶解性の高い薬物結晶に変える方法を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明は、結晶面によって溶解度および溶解速度のそれぞれに差異があり、かつ相対的に高い溶解度を有する結晶面が、相対的に高い溶解速度を有する結晶面と一致する物質の結晶を、一の結晶面の溶解度と他の一の結晶面の溶解度との間の濃度に調整した当該物質の溶液内に置き、これにより、その高い溶解度を示す結晶面の優先的な溶解を実現させて、その結晶面の全結晶表面積に対する割合を高めることにより、全結晶表面積に対する溶解速度の高い結晶面の割合を増加させることを特徴とする溶解速度の向上した結晶の製造方法にある。

【0006】 次に本発明を、難溶性物質として著名なアスピリン（アセチルサリチル酸）を例にして、詳しく説明する。

【0007】 アスピリンの結晶が、ミラー指数によって、(011)、(100)、および(001)と名付けられる三種の結晶面を有し、それぞれの結晶面に溶解速度の差があることは既に知られている。本発明者が、このアスピリンの結晶の溶解性に関する挙動を更に研究したところ、その各結晶面を基準とした溶解度についても、各結晶面で差があり、かつその相対的に高い溶解度を有する結晶面が、相対的に高い溶解速度を有する結晶面と一致することが判明した。すなわち、アスピリンの20℃における水への溶解度と溶解速度は、各結晶面毎に下記ようになる。

【0008】

結晶面	溶解度	溶解速度
(011)	0.33g/100ml	0.26μg/秒
(100)	0.21g/100ml	0.19μg/秒
(001)	0.11g/100ml	0.12μg/秒

【0009】 なお、各結晶面における溶解度および溶解速度は、アスピリンの単結晶を調製し、この単結晶の各結晶面に一定体積の精製水を置き、その溶解する量および速度を調べることにより測定することができる。

【0010】 そして、本発明者は、この現象を利用して、溶解速度の向上した結晶を製造する方法を発明し

た。すなわち、たとえば、上記の溶解挙動を示すアスピリンであれば、アスピリンの濃度が、0.33g/100mlと0.21g/100mlとの間にあるアスピリン水溶液を用意し、このアスピリン水溶液中にアスピリン結晶を置くと、(100)面、および(001)面では、アスピリンの溶解は殆ど発生しないが、一方、(0

11) 面では、その溶解度が水溶液の濃度よりも高いため、その水溶液の濃度が(011)面の溶解度に到達するまでアスピリンが優先的に溶解してゆくことになる。この溶解の進展を模式的に示したのが添付した図1である。すなわち、溶解度の高い結晶面(=溶解速度の高い結晶面)が、優先的に溶解するため、溶解速度の高い結晶面の面積は変化しないが、一方、溶解度の低い結晶面(=溶解速度の低い結晶面)の面積は双方共に少なくなる。従って、その結晶について見ると、相対的に溶解速度の高い表面の割合が増加することになる。このため、結晶全体の溶解速度は、結晶の体積減少に伴う表面積の低下(=体積当りの表面積の増加)の割合とは比例せず、体積当りの表面積の増加の割合よりも高い割合で増加することになる。

【0011】

*

結晶面	溶解度	溶解速度
(011)	0.33g/100ml	0.26 μ g/秒
(100)	0.21g/100ml	0.19 μ g/秒
(001)	0.11g/100ml	0.12 μ g/秒

上記の単結晶を、アスピリンの濃度が0.26g/100mlの水溶液中(水溶液温度:20℃)に置き、その水溶液温度にて放置したのち、単結晶を取り出して、その各結晶面の表面積の変動を調べたところ、易溶性面である(011)面の表面積は殆ど変化していないが、難溶性面の(100)面と(001)面との表面積が減少

【0012】

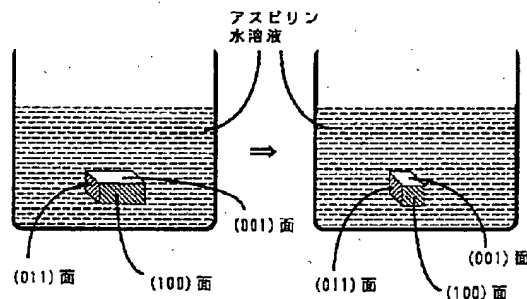
【実施例】アスピリンの単結晶を製造し、その(011)、(100)、(001)面の20℃での水への溶解度と溶解速度を測定したところ、下記の数値が得られた。

していることが確認された。従って、単結晶の体積当りの溶解性が増加することが判明した。

【図面の簡単な説明】

【図1】アスピリン単結晶のアスピリン水溶液中での溶解の進展を模式的に示した図である。

【図1】



【手続補正書】

【提出日】平成5年1月11日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】追加

【補正内容】

【0013】別にアセトンより再結晶したフェニトイン単結晶を用意した。このフェニトイン結晶の形状の模式図と各結晶軸を図2に示す。スライドガラス上にリング

を接着固定させてセルを作製し、この内部にチューブポンプを用いて、一方の側よりエタノール(液温:20~25℃)をゆっくり(送液速度:0.5mL/分)を注入し、同時にもう一方の側より同速度にて液を排出することにより、セル内部の溶液濃度を一定に調整できるようにした結晶溶解装置を組立てた。このセル内にフェニトイン単結晶を静置し、エタノールの送込と内部液の排出を行ないながら、偏光顕微鏡を用いて一定時間毎に結晶の溶解状態を写真撮影した。得られた写真より結晶の

a 軸、b 軸、c 軸のそれぞれの方向の結晶の長さを測定し、その減少量を図3にグラフとして示す。図3の結果から、エタノールでフェニトイン単結晶を処理した場合、相対的に高溶解速度の表面（a 軸に垂直な表面）の減少割合が低溶解速度の表面（b 軸に垂直な表面および c 軸に垂直な表面）の減少割合に対して小さくなるため、処理後のフェニトイン結晶の全表面積に対する高溶解速度の表面（a 軸に垂直な表面）の割合が高くなることがわかる。すなわち、このような処理により溶解性の高いフェニトイン結晶を得ることができる。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】図2

【補正方法】追加

【補正内容】

【図2】実施例で用いたフェニトイン単結晶の形状の模式図と各結晶軸を図2に示す。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】図3

【補正方法】追加

【補正内容】

【図3】実施例におけるフェニトイン単結晶の a 軸、b 軸、c 軸のそれぞれの方向の減少量を示すグラフである。

【手続補正4】

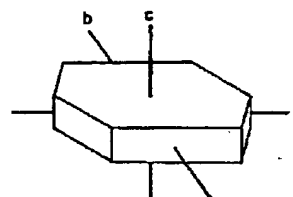
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図2

【補正方法】追加

【補正内容】

【図2】



【手続補正5】

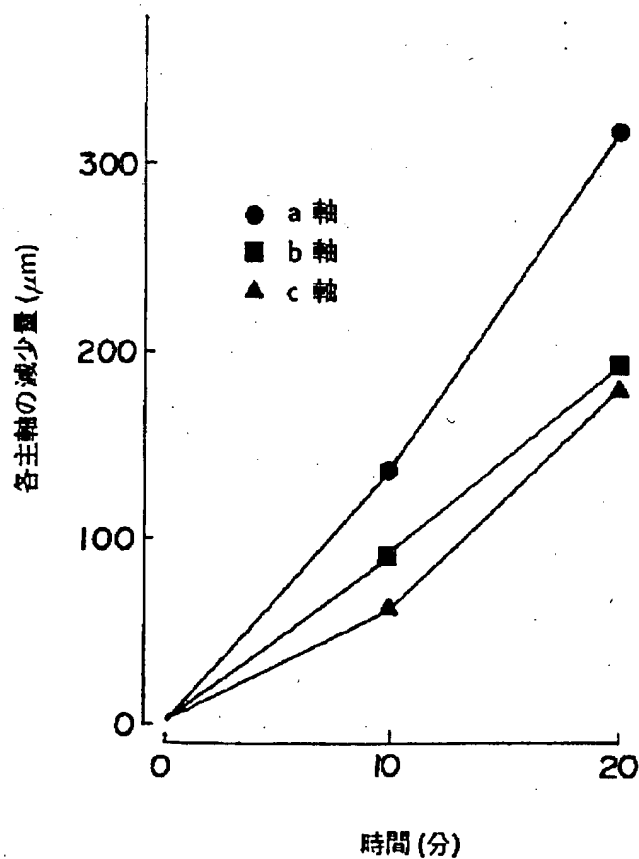
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図3

【補正方法】追加

【補正内容】

【図3】



【手続補正書】

【提出日】平成5年11月24日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】発明の詳細の説明

【補正方法】変更

【補正内容】

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、溶解速度の向上した結晶の製造方法に関する。本発明は、特に難溶性を示す生理的活性物質の結晶の溶解速度を高める方法に関する。

【0002】

【従来の技術】薬物などの生理的活性物質の消化管吸収に影響を及ぼす諸因子の中で最も重要な因子のひとつとして、その薬物の溶解速度を挙げることができる。すなわち、消化管吸収を高めるために、その薬物の溶解速度を向上させる技術が利用されている。特に、難溶性の薬物、たとえば、アスピリン（アセチルサリチル酸）、ニフェジピン、ニカルジピン、ジアゼパム、フロセミド、ジギトキシン、インドメタシン、フェニトイン、テストステロン、シンナリジンなどについては、その消化管吸収の速度を高めるために溶解速度を高めるための工夫がなされている。

【0003】薬物の溶解速度を向上させる技術としては、ピンミルやゼットミルなどの微粉砕装置を用いて薬物の粒子を微粉砕し、その薬物粒子の表面積を大きくする方法が知られている。しかし、この方法では薬物の嵩が増加するため、後の工程で取り扱いがむずかしくなる等の欠点がある。また、薬物を一旦、有機溶媒などの適当な溶媒に溶解した溶液とし、この溶液で不活性な担体粒子を被覆することにより、その薬物を担体粒子の表面に吸着させる方法も知られているが、薬剤の体積当りの活性が不十分になりやすく、また担体粒子からの残存溶媒の除去などに問題があり、工業的な方法としては不利となる。あるいは、薬物を準安定形または非晶質の状態に変化させて溶解性を高める方法も知られているが、準安定形の結晶は、保存中に溶解性の低い安定形に変化しやすい場合が多く、その準安定形を維持するのがむずか*

結晶面	溶解度	溶解速度
(011)	0.33g/100ml	0.26μg/秒
(100)	0.21g/100ml	0.19μg/秒
(001)	0.11g/100ml	0.12μg/秒

【0009】なお、各結晶面における溶解度および溶解速度は、アスピリンの単結晶を調製し、この単結晶の各結晶面に一定体積の精製水を置き、その溶解する量および速度を調べるにより測定することができる。

【0010】そして、本発明者は、この現象を利用して、溶解速度の向上した結晶を製造する方法を発明し

*しいとの問題があり、また非晶質に変えるためには、薬物に熱を加えるか、溶媒で処理する方法が利用されるが、その処理の過程で薬物の薬効が低下しやすいとの問題があり、また処理コストが高くなるなどの問題もある。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、溶解速度の向上した結晶を容易に製造する方法を提供することにある。本発明は、特に難溶性薬物の結晶の溶解速度を高め、溶解性の高い薬物結晶に変える方法を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、結晶面によって溶解度および溶解速度のそれぞれに差異があり、かつ相対的に高い溶解度を有する結晶面が、相対的に高い溶解速度を有する結晶面と一致する物質の結晶を、一の結晶面の溶解度と他の一の結晶面の溶解度との間の濃度に調整した当該物質の溶液内に置き、これにより、その高い溶解度を示す結晶面の優先的な溶解を実現させて、その結晶面の全結晶表面積に対する割合を高めることにより、全結晶表面積に対する溶解速度の高い結晶面の割合を増加させることを特徴とする溶解速度の向上した結晶の製造方法にある。

【0006】次に本発明を、難溶性物質として著名なアスピリン（アセチルサリチル酸）を例にして、詳しく説明する。

【0007】アスピリンの結晶が、ミラー指数によって、(011)、(100)、および(001)と名付けられる三種の結晶面を有し、それぞれの結晶面に溶解速度の差があることは既に知られている。本発明者が、このアスピリンの結晶の溶解性に関する挙動を更に研究したところ、その各結晶面を基準とした溶解度についても、各結晶面で差があり、かつその相対的に高い溶解度を有する結晶面が、相対的に高い溶解速度を有する結晶面と一致することが判明した。すなわち、アスピリンの20℃における水への溶解度と溶解速度は、各結晶面毎に下記ようになる。

【0008】

た。すなわち、たとえば、上記の溶解挙動を示すアスピリンであれば、アスピリンの濃度が、0.33g/100mlと0.21g/100mlとの間にあるアスピリン水溶液を用意し、このアスピリン水溶液中にアスピリン結晶を置くと、(100)面、および(001)面では、アスピリンの溶解は殆ど発生しないが、一方、(0

11) 面では、その溶解度が水溶液の濃度よりも高いため、その水溶液の濃度が(011)面の溶解度に到達するまでアスピリンが優先的に溶解してゆくことになる。この溶解の進展を模式的に示したのが添付した図1である。すなわち、溶解度の高い結晶面(=溶解速度の高い結晶面)が、優先的に溶解するため、溶解速度の高い結晶面の面積は変化しないが、一方、溶解度の低い結晶面(=溶解速度の低い結晶面)の面積は双方共に少なくなる。従って、その結晶について見ると、相対的に溶解速度の高い表面の割合が増加することになる。このため、結晶全体の溶解速度は、結晶の体積減少に伴う表面積の低下(=体積当りの表面積の増加)の割合とは比例せずに、体積当りの表面積の増加の割合よりも高い割合で増加することになる。

【0011】

*

結晶面	溶解度	溶解速度
(011)	0.33g/100ml	0.26 μ g/秒
(100)	0.21g/100ml	0.19 μ g/秒
(001)	0.11g/100ml	0.12 μ g/秒

上記の単結晶を、アスピリンの濃度が0.26g/100mlの水溶液中(水溶液温度:20℃)に置き、その水溶液温度にて放置したのち、単結晶を取り出して、その各結晶面の表面積の変動を調べたところ、易溶性面である(011)面の表面積は殆ど変化していないが、難溶性面の(100)面と(001)面との表面積が減少していることが確認された。従って、単結晶の体積当りの溶解性が増加することが判明した。

【0013】別にアセトンより再結晶したフェニトイン単結晶を用意した。このフェニトイン結晶の形状の模式図と各結晶軸を図2に示す。スライドガラス上にリングを接着固定させてセルを作製し、この内部にチューブポンプを用いて、一方の側よりエタノール(液温:20~25℃)をゆっくり(送液速度:0.5mL/分)を注入し、同時にもう一方の側より同速度にて液を排出する

*【発明の効果】本発明は、上記の方法を利用することにより、生理的活性物質の活性(薬効など)の低下、変質などの危険をおかすことなく、溶解速度の向上した結晶を製造することを可能にしたものであり、この方法を利用することにより、アスピリンのみでなく、ニフェジピン、ニカルジピン、ジアゼパム、フロセミド、ジギトキシン、インドメアシン、フェニトイン、テストステロン、シンナリジンなどの難溶性薬物の易溶性結晶の製造が可能となる。

【0012】

【実施例】アスピリンの単結晶を製造し、その(011)、(100)、(001)面の20℃での水への溶解度と溶解速度を測定したところ、下記の数値が得られた。

ことにより、セル内部の溶液濃度を一定に調整できるようにした結晶溶解装置を組立てた。このセル内にフェニトイン単結晶を静置し、エタノールの送入と内部液の排出を行ないながら、偏光顕微鏡を用いて一定時間毎に結晶の溶解状態を写真撮影した。得られた写真より結晶のa軸、b軸、c軸のそれぞれの方向の結晶の長さを測定し、その減少量を図3にグラフとして示す。図3の結果から、エタノールでフェニトイン単結晶を処理した場合、相対的に高溶解速度の表面(a軸に垂直な表面)の減少割合が低溶解速度の表面(b軸に垂直な表面およびc軸に垂直な表面)の減少割合に対して小さくなるため、処理後のフェニトイン結晶の全表面積に対する高溶解速度の表面(a軸に垂直な表面)の割合が高くなることがわかる。すなわち、このような処理により溶解性の高いフェニトイン結晶を得ることができる。